

Effekt av naturligt förekommande beta-glukan hos vuxna med hyperkolesterolemi

– en systematisk översiktsartikel med
fokus på livsmedel i Svensk handel.

Ida Edman Hellberg och Frida Hansson

Självständigt arbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Mette Axelsen
Examinator: Anna Winkvist
2014-04-08

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel: Effekt av naturligt förekommande beta-glukan hos vuxna med hyperkolesterolemi – en systematisk översiktsartikel med fokus på livsmedel i Svensk handel.

Författare: Ida Edman Hellberg, Frida Hansson

Handledare: Mette Axelsen

Examinator: Anna Winkvist

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete, 15 hp

Datum: 2014-04-01

Bakgrund

EFSA skriver 2010 att det finns goda bevis för att ett intag på minst tre gram beta-glukan/dag från havre, som del av en hälsosam kost, har en positiv effekt på total kolesterol och LDL.

Syfte

Undersöka om det finns underlag för primärbehandling av livsstilsbetingad hyperkolesterolemi med livsmedel naturligt innehållande beta-glukan.

Sökväg

I februari 2014 söktes artiklar systematiskt i databaserna Scopus och PubMed. Cholesterol level, beta-glukan, hypercholesterolemia, oat och barley var de sökord som användes.

Urvalskriterier

Artiklar skrivna på svenska och engelska som var RCT: er gjorda på i övrigt friska vuxna människor med hyperkolesterolemi (total kolesterol > 5,0 mmol/L) inkluderades. Studierna skulle använda sig av naturligt förekommande beta-glukan i livsmedel, det skulle finnas ett livsmedel motsvarande interventionsprodukten i svenska livsmedelsaffärer, kontrollgruppen skulle få en placeboprodukt och studiedeltagarna fick inte ha lipidsänkande läkemedelsbehandling. Utfallsmåtten var total kolesterol, LDL och HDL.

Datainsamling och analys

Fyra artiklar mötte kriterierna och inkluderades. Deras kvalitet granskades med hjälp av SBU:s ”Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier”. Artiklarna bedömdes ha studiekvalitet ”medelhög-hög” eller ”hög”. Överförbarheten mellan studierna granskades med hjälp av mallen ”Sammanfattande evidensformulär” från Sahlgrenska Akademien, Göteborgs Universitet. Artiklarna fick evidensstyrka ”måttlig +++” på samtliga effektmått.

Resultat

467 deltagare uppdelade på fyra studier från Sverige, Kina, USA och Australien. Utöver interventionen gavs i tre studier lokala kostråd som vid behandling av hyperkolesterolemi. Tre studier hade en parallell design varav en var *Intention to treat*. Den fjärde var en crossover, med en wash-out lika lång som interventionstiden. Tre av fyra artiklar visade signifikant skillnad i sänkning på total kolesterol med 3-6 % och 5-8 % sänkning i LDL. Endast en studie visade signifikant skillnad i HDL, där interventionsgruppens sänkning var lägre.

Slutsats

Vid behandling med krossade havregryn, havregryn, havredryck, och Cheerios (havre) ger 2,3-3,8g naturligt beta-glukan/dag reducerande effekt på total kolesterol med 3-6 % och 5-8 % på LDL vid hyperkolesterolemi. (Evidensstyrka måttlig)

Effekten av beta-glukan varierar beroende på molekylmassa och löslighet och mer forskning behövs för att kunna uttala sig om andra livsmedel än dem som ingår i denna översiktsartikel.

Abstract

Title: The effect of naturally existent beta-glucan in adults with hypercholesterolemia.
- a systematic review with focus on the Swedish food market.

Author: Ida Edman Hellberg, Frida Hansson
Supervisor: Mette Axelsen
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS
Type of paper: Examination paper, 15 hp
Date: May 01, 2014

Background

EFSA states in 2010 that there are good evidence that three grams of beta-glucan/day from oat as a part of a balanced diet, has a positive effect on total cholesterol and LDL.

Objective

Evaluate if there is evidence for primary treatment of lifestyle related hypercholesterolemia with products naturally containing beta-glucan.

Search strategy

In February 2014 the databases PubMed and Scopus were used for article research. The search terms used were; cholesterol level, beta-glucan, hypercholesterolemia, oat and barley.

Selection criteria

Articles, written in Swedish and English, on RCT-studies conducted on otherwise healthy adults with hypercholesterolemia (serum cholesterol >5,0 mmol/L) were included. The intervention product must naturally contain beta-glucan, and an equally product should be retailed in Swedish grocery stores. The control group needed to be supplied with a placebo product and the participants could not be on any lipid-lowering medication. The outcomes were total cholesterol, LDL and HDL.

Data collection and analysis

Four articles met the study criteria and were included in the review. Their study quality was evaluated according to "*Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier*" by SBU. The articles had study quality "*medium high*" and "*high*". The strength of recommendations was evaluated by using the template "*Sammanfattande evidensformulär*" by the Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg. The articles were given "*moderate +++*" quality of evidence on all three outcomes.

Main results

467 participants divided on four studies from Sweden, China, USA and Australia. Besides the intervention product participants in three studies were also given the local nutritional counselling for hypercholesterolemia. Three studies had a parallel design whereof one was an *Intention to treat*. The fourth study was of a crossover design, with a wash-out period just as long as the intervention period. Three articles out of four showed a significant difference in reduction of total cholesterol by 3-6 % and 5-8 % in LDL. Only one study showed a significant difference in HDL- were the intervention group had a smaller reduction than the control group.

Conclusions

Treatment with crushed oatmeal, oatmeal, an oat based beverage or Cheerios (oat) containing a dose of 2,3-3,8g beta-glucan/day gives a reduction in total cholesterol levels by 3-6 % and 5-8 % in LDL levels. (Moderate quality of evidence) The effect of the beta-glucan varies depending on its molecular weight and its solubility, and more research is needed prior to making a statement on the effect in cholesterol levels of any other oat containing products.

Förklaringar av förkortningar och ord

AGHE – Australian Guide to Healthy Eating. Motsvarigheten till den svenska matcirkeln.

CFP – Chinese Food Pagoda. Kinas motsvarighet till svenska matcirkeln.

EFSA – European Food and Safety Authority. Europeiska unionens myndighet för mat- och livsmedelssäkerhet.

HDL - High Density Lipoprotein. Innehåller procentuellt mer protein än triglycerider.

Transporterar kolesterol från vävnad till levern.

LDL – Low Density Lipoprotein. Innehåller mer triglycerider än protein. Transporterar kolesterol till vävnad.

NCEP - Step 1 – National Cholesterol Educational Program – steg 1. Amerikanska kostråd med syfte att sänka LDL i likhet med de svenska näringsrekommendationerna.

VLDL – Very Low Density Lipoprotein. Förstadium till LDL. Transporterar triglycerider.

GRADE - The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. En för flera länder gemensam mall för sammanvägd granskning av vetenskapligt underlag.

Crossover – Studiedesign där varje deltagare får både intervention och placebo, i olika faser. Varje deltagare utgör sin egen kontroll.

Functional foods – Livsmedel som har berikats för att öka dess nutritionella värde. Ger ett mervärde i form av positiva egenskaper på hälsan.

Intention to treat (ITT) – Studiedesign som avser att mäta hur effektiv en behandling är. De deltagare som inte slutför behandlingen tas med i analysen av resultatet.

Per protocol (PP) – Studiedesign som vill se effekt av ett ämne, läkemedel, kost etc. De studiedeltagare som inte fullföljer behandlingen tas bort ur dataanalysen.

Wash-out – Period mellan faserna i en crossover där deltagarna skall nollställa den eventuella effekten av behandlingen (exempelvis återfå samma kolesterolvärde som vid baseline) innan man går in i nästa fas.

Svensk översättning

Barley – korn.

Oat – havre

Innehållsförteckning

Introduktion	6
Beta-glukan	6
Kolesterol	7
Lipoproteiner	8
Arteroskleros.....	8
Orsaker till hyperkolesterolemi	8
Förekomst av hyperkolesterolemi i norra Sverige.....	9
Riskbedömning.....	10
Diagnostik	10
Behandlingsrekommendationer	10
Nutritionsbehandling	11
Problemformulering.....	11
Syfte	11
Frågeställning.....	11
Metod.....	12
Inklusions- och exklusionskriterier.....	12
Datainsamlingsmetod	13
Databearbetning	14
Granskning av relevans och kvalitet	15
Resultat	15
Enskilda artiklars kvalitet	16
Evidensgradering.....	19
Diskussion	20
Huvudsakliga fynd	20
Beta-glukans egenskaper	21
Studiepopulation.....	22
Responders och non-responders– individuell variation	22
Följsamhet.....	23
Ekonomi	24
Tillsammans med annan kolesterolsänkande behandling.....	25
Klinisk relevans och slutsats.....	26
Referenser	27
Bilaga 1.....	

Introduktion

Sedan 2007 har kolesterolvärdena ökat i Sverige.(1) I en rapport från EFSA, European Food and Safety Authority, 2010 fastslås att det finns goda bevis för att ett intag på minst tre gram beta-glukan per dag från havre och korn har en reducerande effekt på kolesterolnivåer. De menar att en sänkning i totalkolesterol med 4 % och ungefär 5 % på LDL med tre gram beta-glukan per dag kan uppnås. De betonar också vikten av att göra detta i kombination med en hälsosam livsstil.(2) Evidensbaserad kunskap om effekten av beta-glukan vid kostbehandling av hyperkolesterolemi bör fördjupas. Detta med vanliga livsmedel som bör vara interventioner i systematiska studier så att effekten av naturligt förekommande beta-glukan på förhöjda kolesterolvärden får större spridning inom vården.

Beta-glukan

Beta-glukan är en löslig fiber, polysackarid ((1→3),(1→4)beta-D-glukan) som finns att hitta i framför allt havre och korn. Mängden beta-glukan i havregryn varierar mellan tre och fem procent. Används hela kornet, kallas produkten havrekli och innehåller ungefär dubbelt så mycket beta-glukan som havregryn. Nya havresorter har odlats fram, vilka kan innehålla högre procentsatser.(3)

Tabell 1: Beta-glukan i spannmål.

Mängd produkt motsvarande 3 gram beta-glukan		
Havregryn	100 g	ca 2,7 dl
Havrekli	50 g	ca 1 dl
Korngryn	90 g	ca 2,5 dl

Havres förmåga att sänka kolesterolvärden uppmärksammades på 60-talet men det var först under 80-talet som man kunde se koppling till dess fibrer. Intresset för havrefibrerna gick upp och ner, och följde resultaten i nyutkomna studier.(4) 1991 publicerades en studie som undersökte dos-responssamband för beta-glukan. Olika doser havregryn och kli jämfördes mot placebo och ingen signifikant kolesterolsänkning påträffades med ett intag under 2,7g beta-glukan/dag.(5) I dagsläget är intresset för beta-glukan åter stort.

Fortfarande finns det kunskapsluckor när det gäller kvalitetsens betydelse för den kolesterolsänkande effekten. Wolever et al hittade 2010 ett linjärt samband mellan den kolesterolsänkande viskositeten i tarmen och beta-glukans fysiologiska egenskaper. Viskositeten visade sig vara beroende av molekylnmassa och mängd lösligt beta-glukan. Ju högre sammanlagt värde av molekylnmassa multiplicerat med mängd lösligt beta-glukan desto högre viskositet.(6) Studien kunde dock inte peka på de enskilda faktorernas inverkan på viskositeten, men menar att om en faktor är låg borde den andra i teorin kunna kompensera för detta genom att ökas. Det finns även miljöfaktorer som under odlingen har betydelse för hur sammansättningen av beta-glukan kommer att se ut, exempelvis soltimmar, näringstillförsel och jordmån.

Idag används beta-glukan även som berikning i livsmedel för att få en hälsofrämjande effekt, denna typ av livsmedel kallas *functional foods*. Halten beta-glukan i dessa produkter är då mycket högre än vad den är naturligt i ett livsmedel. Produkterna är förhållandevis dyra och kan vara svåra att hitta i handeln. Flera studier använder sig av interventioner baserade på dessa berikade produkter. Ett exempel är en studie från 2006 där deltagarna försågs med en müsli innehållande högre halter av beta-glukan än vad som finns naturligt i livsmedlen. Interventionen reducerade både totalkolesterol och LDL. Müsli är specialframställd för forskning och finns inte att få tag på i handeln.(7)

Kolesterol

Redan 1948 påbörjades kohortstudien ”The Framingham Heart Study” i Massachusetts, USA. Syftet var att klarlägga riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. De största identifierades som; högt blodtryck, fetma, diabetes, fysisk inaktivitet, rökning och förhöjda kolesterolvärden i blodet.(8)

Kolesterol är en fettlös alkohol som förekommer både i fri form eller bunden till en fettsyra. När kroppen bryter ner fett, kolhydrater och protein bildas acetylkoenzym A, som kan gå in i citronsyracykeln och som är grundstenen i produktionen av nytt kolesterol. Levern syntetiserar upp mot ett gram nytt kolesterol per dag hos en vuxen människa. När kolesterol tas upp i cellerna hämmas produktionen av det endogena, kroppsegna, kolesterolet i levern. Som tillägg till egenproduktionen tillför i genomsnitt en svensk kost 0,3-0,4 gram kolesterol om dagen, och den procentuella andelen av absorberat kolesterol minskar i takt med att intaget ökar.(9) Det enda sättet kroppen kan göra sig av med kolesterol är via gallan, när den töms i tarmen.

Kolesterol är en viktig del för många funktioner i kroppen t.ex. syntes av vitamin D, steroidhormoner och gallsyror. Kolesterol är även en byggsten i cellmembran, en viktig del i fettnedbrytningen i tarmen och en del av höljet på lipoproteiner.

Det enterohepatiska kretsloppet är en samverkan mellan tarm och lever. I tarmen bryts dietärt fett ner med hjälp av speciella enzymer; lipaser, som sönderdelar fett till fria fettsyror, mono- och diglycerol. Nedbrytningen av dietärt fett kräver även galla som syntetiseras i levern från bland annat kolesterol, bikarbonat och restprodukter från levermetabolismen. Galla töms i tarmen via gallblåsan och fungerar som emulgator så att icke-polära ämnen kan tas upp i tarmväggen. I detta kretslopp kan gallsyrorna gå runt 6 – 10 gånger/dygn.(9)

Lösliga fibrer som guar gummi, pektin och beta-glukan har förmågan att bilda en gel i tarmen när de kommer i kontakt med vätska. Efter en måltid töms galla i tarmen där den blir del av gelen och lämnar på detta sätt kroppen med avföringen.(9) Levern blir då tvungen att använda sig av det egna kroppsegna kolesterolet för att bilda mer galla, vilket bidrar till att kolesterolnivåerna av i blodet minskar. Detta gör LDL-receptorerna mer aktiva och att de tar upp LDL mer effektivt.(10)

Lipoproteiner

För att fett skall kunna transporteras i blodet krävs lipoproteiner, så kallade blodfetter. Deras kärna innehåller fett och fettlösliga vitaminer medan ytan är täckt av bland annat proteiner och kolesterol. Lipoproteinerna delas in i flera klasser, där partikeltätheten som bestäms av kvoten fett : protein, utgör grunden för klassificeringen.(11)

VLDL transporterar triglycerider till muskler och vävnad, och har mycket låg täthet. Då VLDL avger triglycerider får den högre täthet och blir LDL; det lipoprotein med störst andel kolesterol. LDL transporterar kolesterol till kroppens vävnader och elimineras från blodbanan genom upptag via speciella LDL-receptorer. Till skillnad från VLDL och LDL transporterar HDL kolesterol från vävnaden tillbaka till levern, där det kan utnyttjas igen.(11)

Utöver de klasser av lipoprotein som beskrivs finns ytterligare två, som dock inte avhandlas i denna översiktsartikel. Vid hyperkolesterolemi är det mängd totalkolesterol, LDL och HDL som är av störst kliniskt intresse.

Arterioskleros

Förhöjda kolesterolvärden är en riskfaktor för arterioskleros, som även kallas för åderförfettning och åderförkalkning. LDL kallas för det ”onda kolesterolet”; ju högre LDL-nivåer man har i blodet ju högre är risken att de ska oxidera och påskynda åderförkalkningsprocessen.

Monocyter, vita blodkroppar, som är en del i vårt immunförsvar, tar sig in i kärlet. Där omvandlas de till makrofager, ätareceller. Dessa tar upp oxiderat LDL via så kallade ”scavenger receptors”. Med tiden bildas kolesterolrika skumceller och ackumulation av dessa leder till plackbildning. Fortsätter detta under många år blir blodkärlen stela och trånga och blodet får svårare att passera. Lossnar placket från kärlväggen kan det åka med blodbanan och istället täppa till på andra ställen i kroppen, så kallad emboli.

Hjärtinfarkt, kärlkramp, fönstertittarsjuka och stroke är några exempel på tillstånd som kan uppkomma till följd av arterioskleros(12) och 2010 stod hjärtekärl-sjukdom för 42 % av dödsfallen i Sverige.(13)

Orsaker till hyperkolesterolemi

Hyperkolesterolemi bestäms genom total-kolesterolvärden $>5,0$ mmol/L i blodet vid upprepade mätningar.(14) Familjär hyperkolesterolemi är ärftliga anlag för höga kolesterolvärden. Kommer anlag från båda föräldrarna, vilket är mycket ovanligt med prevalensen 1/miljon per år,(12) leder det till hjärt-kärlsjukdom redan i tonåren. Är det från en förälder anlagen ärvs så uppkommer sjukdomen runt 50 års-åldern istället, och detta drabbar ungefär 1/400-500 personer per år.(12) Kolesterol har en komplicerad omsättning i kroppen och de ärftliga förändringarna kan finnas på flera olika ställen. Detta gör tillståndet svårt att behandla med kosten då alla individer inte svarar likadant. Att ha låga värden av HDL är troligen lika farligt för hälsan som högt LDL.(14)

Sekundära blodfettssrubbingar kan ses till följd av bland annat diabetes, nedsatt glukostolerans, sjukdom i lever eller njurar och hypotyreos. Dessa kallas också för livsstilsbetingade blodfettssrubbingar där övervikt, kostavvikelser, fysisk inaktivitet och hög alkoholkonsumtion har stor betydelse för uppkomsten.(14)

Fett påverkar blodets lipider på varierande sätt. HDL korrelerar med mängden fett i kosten, vilket innebär att ett högre fettintag ger högre HDL-värde. När det kommer till LDL spelar fettmängden i kosten inte någon roll, här är det istället förhållandet mellan olika fettkvaliteter som spelar in.(15) Mättade- och transfettsyror är de fettyper vilka har störst inverkan på kolesterolvärdena. Ett minskat intag av mättat fett har setts minska halten av LDL hos de flesta människor, effekten styrs av genetiska faktorer, mängd mättat fett i grundkosten samt följsamheten till en kost låg i mättat fett. LDL i blodet reduceras då mättade fetter i kosten byts ut mot enkel- och fleromättade, i huvudsak vegetabiliskt baserade, alternativ.(14)

Ett kolhydratintag i nivå med de svenska näringsrekommendationerna har i allmänhet ingen påverkan på kolesterolnivåerna. Vid en högkolhydratkost (60-70 E%), kan HDL dock sjunka till följd av ett minskat intag av fett i förhållande till mängden kolhydrater.(9) Eftersom nedbrytningsprodukten från kolhydrater är grundstenen i kolesterolsyntes borde en kost med mycket kolhydrater i teorin kunna ge högre halter av VLDL och LDL. Studier på sockersötade (sackaros och fruktos) drycker visar dock inga entydiga svar, och de otillräckliga bevisen ger ingen möjlighet att dra någon slutsats om att ett högt kolhydratintag skulle påverka kolesterolnivåerna.(9)

Förekomst av hyperkolesterolemi i norra Sverige

På 1970-talet drabbades fler av hjärt-kärlsjukdom i Västerbotten än i övriga Sverige, och för männen i Västerbotten var prevalensen bland de högsta i världen. 1985 infördes därför ett interventionsprogram och sedan dess har befolkningen mellan 30-60 år följts medicinskt. Trender i deras matvanor har satts i förhållande till olika riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom.(16)

Mellan 1986 och 1992 föll männens totala intag från fett med 2,9 E % till 36,3 E %. Kvinnorna reducerade mellan samma år sitt fettintag med 4,4 E % till 31,1 E %. Studiedeltagarnas kolesterolnivåer sjönk från 1986 och höll sig stabilt under ett par år i mitten på 2000-talet. 2002-2004 började totala andelen av energi från fett att stiga igen på kolhydraternas bekostnad, medan proteinmängden inte ändrades. 2007 hade 14,7 % av männen hyperkolesterolemi, och motsvarande siffra för kvinnorna var 9,9 %.(1)

Fettintaget hos norra Sveriges befolkning fortsatte att stiga. 2010 hade det nått över värdena från åttio- och nittio-talet och var uppe på 39,9 E % för män respektive 37,7 E % för kvinnor. Intaget av mättat fett höjdes i samma takt som totalfett. Samma år var gränsvärdena för fett enligt de svenska näringsrekommendationerna 25-35 E %.(17) Andel med hyperkolesterolemi hade också ökat till 18,3 % för männen respektive 12,5 % bland kvinnorna.(1)

Analysen av kosten i Västerbottenstudien visar att deras höga kolesterolvärden var korrelerat med en hög konsumtion av kokkaffe, smör och smörbaserat smörgåsfett, margarin i matlagning, saltad fisk, kokt potatis, samt söta bullar. De hade samtidigt ett högt intag av både fett (E %) och mättat fett (g/d).(16)

Riskbedömning

Det är emellertid inte bara nivåerna av kolesterol i blodet som avgör risken att drabbas av sjukdom i hjärta och kärl.(8) SCORE är ett bedömningsredskap som är välanvänt i Sverige, och som grundar sig på epidemiologiska studier från Europa. Med hjälp av systoliskt blodtryck, ålder, kön, rökvanor och totalkolesterol kan risken att inom 10 år insjukna i dödlig hjärt-kärlsjukdom räknas fram.(18) SCORE är, som alla beräkningar, ett grovt skattat mått och måste alltid slås ihop med andra riskfaktorer för att få en helhetsbild. Några av riskfaktorerna som inte tas med i SCORE är ärftlighet, kosthållning, fysisk aktivitet, HDL-nivåer, bukfetma, och diabetes.(14)

Diagnostik

Kolesterol mäts med vanligt blodprov, och behöver inte tas fastande. För att få fram patientens lipidstatus måste triglycerider, total kolesterol, HDL och LDL analyseras.

LDL har tidigare beräknats med *Friedewalds formel*;

$$\text{LDL} = \text{totalkolesterol} - \text{HDL} - (0,45 \times \text{triglycerider})$$

Nu analyseras även LDL direkt.(14)

Tabell 2; Målvärde för blodfetter

Blodfett	Målvärde primärprevention	Målvärde sekundär prevention och för högriskgrupper
Totalkolesterol	<5,0 mmol/L	<4,5 mmol/L
LDL	<3,0 mmol/L	<2,5 mmol/L
HDL (män/kvinnor)	>1,0/>1,3 mmol/L	>1,0/>1,3 mmol/L

Behandlingsrekommendationer

Höga kolesterolvärden ses alltså som en av de viktigaste riskfaktorerna för att drabbas av hjärt- och kärlsjukdom. Behandlingsalternativ och råd erbjuds därför i förebyggande syfte för den som drabbas. Tabell 9: *Läkemedel vid blodfetterrubbingar, samt dess biverkningar* redovisas i bilaga 1.

Statiner är förstahandsvalet för läkemedelsbehandling av kärlsjukdom i Sverige.(14) De har även en positiv verkan på ateroskerosprocessen genom sina antiinflammatoriska egenskaper, något som för dem är unikt bland läkemedel för detta ändamål. Statinbehandling är effektiv och sänker kolesterolvärdet snabbt. En välkänd studie på 90-talet fick en signifikant sänkning med 28 % på LDL på 6 veckor.(19) 2013 fick 12 % av Sveriges befolkning mellan 20-85 år lipidsänkande läkemedelsbehandling.(20)

Personer med hög risk att utveckla kärlsjukdom, exempelvis typ-2 diabetiker, bör bedömas för deras totala risk och inte bara för blodfetsnivåer. I de fall en riskbehandling med läkemedel skall sättas in är statiner fortsatt primärval, just för deras förmåga att dämpa inflammation. Har patienten förhöjda kolesterolvärden, men en låg risk att utveckla hjärtkärl-sjukdom enligt den sammanvägda bedömningen av SCORE och andra riskfaktorer, är livsstilsintervention primärvalet före läkemedelsbehandling.

Nutritionsbehandling

I primärbehandling av hjärt-kärlsjukdom rekommenderas i första hand livsstilsinterventioner, det vill säga ökad fysisk aktivitet, viktnedgång vid BMI >25, måttligt alkoholintag samt kostförändringar.(9) På två veckor kan serum-kolesterol sänkas med hjälp av en kost rekommenderad enligt de nordiska näringsrekommendationerna, där fokus ligger på fetthalt och fibermängd.(21)

För hälsosamma matvanor får den nordiska befolkningen råden att öka intaget av baljväxter, grönsaker, frukt, bär, fisk, skaldjur, nötter, frön och fullkornsprodukter. Samtidigt minska mängd processerat kött, rött kött, salt, alkohol, och mat och dryck sötade med socker, samt byta ut smörbaserat fett till produkter gjorda på vegetabiliska oljor och använda mer mejeriprodukter med låg än med hög fetthalt.(9) Dessa kostråd återfinns i det vetenskapliga underlaget för behandling av kranskärlssjukdom i Sverige.(22)

Problemformulering

En del studier som utvärderar effekten av beta-glukan på kolesterolnivåerna i blodet baserar sina resultat på interventioner gjorda på koncentrat eller specialframställda berikade flingor. Som vårdpersonal är det viktigt att ge evidensbaserade råd i den primärpreventiva behandlingen av hjärt-kärlsjukdom. Det finns behov av ett sammanställt underlag för huruvida det går att sänka ett förhöjt kolesterolvärde med hjälp av livsmedel som är naturliga källor till beta-glukan, exempelvis havregryn och havredryck.

Syfte

Syftet med denna översiktartikel är att undersöka om det finns underlag för primärbehandling av livsstilsbetingad hyperkolesterolemi med livsmedel naturligt innehållande beta-glukan.

Frågeställning

Finns det underlag för att rekommendera naturligt förekommande beta-glukanrika produkter, såsom havregryn och havredryck, till personer med hyperkolesterolemi?

Metod

En arbetsplan utarbetades under arbetets inledningsfas, där tidsramar för de olika momenten sattes. Denna har reviderats under arbetets gång.

PICO är formuleringar som bryter ner en frågeställning så att den blir relevant och kan besvaras genom en vetenskaplig studie. Innan datainsamlingen började utformades två av dessa med en skillnad i interventionen. I den primära PICO användes naturligt förekommande beta-glukan och i det sekundära valet inkluderades även koncentrat av fibern. Emellertid återfanns nog med underlag för en översikt baserad på naturligt förekommande beta-glukan, varför denna PICO användes.

P- Vuxna män och kvinnor med hyperkolesterolemi, utan lipidsänkande läkemedelbehandling.

I- Naturligt förekommande beta-glukan.

C- Placebo.

O- Totalkolesterol, LDL, HDL.

Inklusions- och exklusionskriterier

I tabell 3 ses inklusions-och exklusionskriterierna.

Tabell 3; Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier	Exklusionskriterier
Kontrollgrupp med placebo	Lipidsänkande läkemedel
Human, RCT, Svenska, Engelska	Sjukdom (undantaget hyperkolesterolemi och fetma)
Vuxna	
Hyperkolesterolemi (total-kolesterol ≥ 5.0 mmol/l)	
Utfallsmått: totalkolesterol, LDL och HDL	

Av relevanta studier krävdes att interventionen bestod av naturligt förekommande beta-glukan, alltså livsmedel innehållande beta-glukan som en fibertyp. Interventionen fick alltså inte innehålla någon form av specialprodukt där beta-glukan förekom i form av koncentrat eller berikning. Studierna skulle undersöka fiberns påverkan på blodlipiderna och likvärdiga produkter skulle finnas tillgängliga i svenska livsmedelsbutiker. (Ej hälsokostbutiker) Om inte beta-glukan innehållet var specificerat skulle det vara möjligt att räkna fram den mängd som använts i interventionen, med hjälp av totala fiberinnehållet. Artiklarna skulle vara humanstudier, RCT: er och skrivna på svenska eller engelska. Kontrollgruppen skulle utgöras av en relevant placeboprodukt. Studiedeltagarna skulle vara vuxna och lida av hyperkolesterolemi (totalkolesterol $\geq 5,0$ mmol/liter), men i övrigt vara friska. Ingen typ av lipidsänkande medicinering var tillåten och för BMI sattes inga gränser. De utfallsmått som inkluderades var totalkolesterol, LDL och HDL.

Datainsamlingsmetod

Den litteratursökning som genomfördes i denna systematiska översiktsartikel grundades på totalt tio sökningar i databaserna PubMed och Scopus. Sökningarna presenteras ingående i tabell 4:

Beskrivning av litteratursökning.

Tabell 4: Beskrivning av litteratursökning.

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar (dubbletter)	Referenser till utvalda artiklar
1	Scopus	23/1 2014	cholesterol level* AND beta-glucan* AND hypercholesterolemia AND RCT AND human		27	3	1999 Önning, G. et.al. 2012 Charlton, K.E. et.al. 2005 Karmally, W. et.al.
2	Scopus	23/1 2014	Serum cholesterol level* AND hypercholesterolemia AND beta-glucan* AND RCT AND human		13	(1)	1999 Önning, G. et.al.
3	PubMed	23/1 2014	Beta-glucan AND hypercholesterolemia AND cholesterol levels	RCT. Human. Svenska. Engelska	13	(3)	1999 Önning, G. et.al. 2012 Charlton, K.E. et.al. 2005 Karmally, W. et.al.
4	PubMed	26/1 2014	Beta-glucan AND hypercholesterolemia AND serum cholesterol levels	RCT. Human. Svenska. Engelska	8	(1)	1999 Önning, G. et.al.
5	PubMed	27/1 2014	hypercholesterolemia AND cholesterol levels AND oat	RCT. Human. Svenska. Engelska	23	4 (3)	2012 Zhang, J. et.al. 1999 Önning, G. et.al. 2012 Charlton, K.E. et.al. 2005 Karmally, W. et.al.
6	Scopus	27/1 2014	Barley AND cholesterol level* AND hypercholesterolemia AND RCT AND human		11	0	
7	Scopus	27/1 2014	Oat AND cholesterol level* AND hypercholesterolemia AND RCT AND human		42	(4)	2012 Zhang, J. et.al. 1999 Önning, G. et.al. 2012 Charlton, K.E. et.al. 2005 Karmally, W. et.al.
8	PubMed	27/1 2014	hypercholesterolemia AND cholesterol levels AND barley	RCT. Human. Svenska. Engelska	3	0	
9	PubMed	7/2 2014	Oat AND cholesterol AND beta-glucan	RCT. Human. Svenska. Engelska	34	(3)	1999 Önning, G. et.al. 2012 Charlton, K.E. et.al. 2005 Karmally, W. et.al.
10	Scopus	7/2 2014	Oat* AND cholesterol AND beta-glucan* AND RCT AND human		45	(3)	1999 Önning, G. et.al. 2012 Charlton, K.E. et.al. 2005 Karmally, W. et.al.

*Asterix *avser sökning både i singular och plural.*

Databearbetning

Granskningen av insamlade data inleddes med att titel och abstrakt lästes. De studier som inte stämde överens med frågeställningen exkluderades. Studier vilka ej kunde hittas online söktes upp i arkivet på Biomedicinska biblioteket i Göteborg, eller beställdes från annan ort.

Totalt 18 artiklar, lästes i fulltext av båda författarna till denna översiktsartikel, för att avgöra relevans.

Vid oklarheter i faktainnehållet kontaktades författarna. Information som tillkom användes som komplement vid kvalitetsbedömningen av studierna. Om studierna var i form av en crossover design var det nödvändigt att en wash-out hade genomförts mellan interventionstillfällena. Detta beslut togs under tabelleringsprocessen, då det framkom att det saknades uppgifter om huruvida studiedeltagarnas värden återgått till baseline eller inte.

Totalt gjordes tio sökningar. Sammanlagt gick fyra studier vidare till kvalitet- och evidensgradering.

Exklusionsorsakerna var:

▪ Översiktartiklar eller meta-analyser	13 artiklar
▪ Annan sjukdom	6 artiklar
▪ Normala kolesterolvärden	5 artiklar
▪ Lipidsänkande mediciner	2 artiklar
▪ Barn	2 artiklar
▪ Avsaknad av placebo	7 artiklar
▪ Ej relevant intervention	38 artiklar
▪ Ej relevanta utfallsmått	7 artiklar
▪ Avsaknad av wash-out period	3 artiklar
▪ Författad på annat språk	1 artikel

Granskning av relevans och kvalitet

Varje utvald studie granskades kritiskt var för sig av båda författarna enligt SBU:s *"Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier"*. Aspekterna selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonflikter togs i beaktning och användes som grund för en helhetsbedömning av studiens kvalitet. Författarnas enskilda granskningar diskuterades och studierna graderades enligt systemet låg, medelhög eller hög kvalitet. Studierna kunde även få omdömet låg-medelhög eller medelhög-hög om de i bedömningen ansågs placera sig mellan tidigare nämnda omdömen. Studieprotokoll till varje artikel eftersöktes på clinicaltrial.gov utan framgång, varefter personliga förfrågningar skickades till författarna, utan resultat.

De utfallsmått som varit centrala för undersökningen sammanfattades och bedömdes sedan i en evidensgradering för att uppskatta deras evidensstyrka i förhållande till översiktsartikelns frågeställning och syfte. Denna evidensgradering utfördes med hjälp av Göteborgs Universitets mall *"Sammanfattande evidensformulär"*, som baseras på *GRADE*. Varje utfallsmått graderades utifrån perspektiven; intern validitet, överensstämmelse, extern validitet, oprecisa data samt osäkert underlag till ett sammanfattande omdöme. Evidensstyrkan kunde graderas enligt fyra steg: hög (++++), måttlig (+++), låg (++) samt mycket låg (+).

Resultat

I tabell 5 redovisas en beskrivning av inkluderade studier, i tabell 6 visas effektmåttens förändring och P-värde.

Enskilda artiklars kvalitet

Tabell 5; Beskrivning av studier

År	Författare	Studie-design	Studie-population	Intervention	Kontroll	Övrig kost-behandling	Övrigt	Studie-kvalitet
2012	Charlton, KE et al.	RCT, parallell, tre armar. Intention to treat. 6 veckor.	Australiensare, män och kvinnor, medelålder 51 år, medel-BMI 27. 87 personer medverkade.	Hög dos: 3,2g beta-glukan/d. Havregryn (till gröt) 60g/d. Bar (havre) 36g/d. Låg dos: 1,5g beta-glukan/d. Havreflingor 60g/d. Bar (vete och puffat ris) 27g/d.	Cornflakes 40g/d. Bar (vete och puffat ris) 27g/d i 6 veckor	AGHE	Totala bortfall 4 %. Bortfall ej balanserad mellan grupper: Högdos 0 % Lågdos 7 % Kontroll 3 %	Hög
1999	Önning, G. et al.	RCT, crossover Per protocol. 5 veckor.	Svenska män, medelålder 62 år, medel-BMI 27. 52 män slutförde studien.	Havredryck 7,5 dl/d 3,8g beta-glukan/d	Risdryck 7,5dl/d <0,15g beta-glukan/d.	Ingen annan information. Ombads att inte ändra något i kosten.	21 % bortfall varav 12 % ovilja. Följsamheten ej uppmätt. Båda dryckerna identiska till smaken.	Medelhög
2005	Karmally, W. et al.	RCT, parallell. Per protocol. 6 veckor	Latinoamerikan ska män och kvinnor, medelålder 49 år, medel-BMI 29. 145 personer slutförde studien.	Frukostflingor Cheerios 90g/dag 3g beta-glukan/d.	Majsflinga utan lösliga fiber 90g/d	NCEP - Step 1	2x45g produkt/d.	Medelhög
2012	Zhang, J. et al.	RCT, parallell. Per protocol. 6 veckor	Kinesiska män och kvinnor, medelålder 53 år, medel-BMI 25. 166 personer slutförde studien.	Snabb havregrynsgröt, 100g torrvara/d. 2,3g beta-glukan/d	Vetenudlar 100g torrvara/d	CFP - men skulle fortsätta med sin vanliga kost.	Havre var inte en del i deltagarnas kost. Ersätt 1 portion stapelvara/d med produkten.	Hög

AGHE – Australian Guide to Healthy Eating. Motsvarighet till matcirkeln. **CFP** – Chinese Food Pagoda. Kinas motsvarighet till matcirkeln.

NCEP - Step 1 – National Cholesterol Educational Program – steg 1. Amerikanska kostråd med syfte att sänka LDL i likhet med de svenska näringsrekommendationerna. **Intention to treat (ITT)** – Studiedesign som avser mäta hur effektiv en behandling är. De deltagare som inte slutför behandlingen tas med i analysen av resultatet. **Per protocol (PP)** – Studiedesign som avser se effekt av ett ämne, läkemedel, kost etc. De deltagare som inte fullföljer behandlingen tas bort ur dataanalysen. **Crossover** – Studiedesign där varje deltagare får både intervention och placebo, i olika faser och utgör sin egen kontroll. **Wash-out** – Period mellan faserna i en crossover där deltagarna skall nollställa den eventuella effekten av behandlingen (exempelvis återfå samma kolesterolvärde som vid baseline) innan man går in i nästa fas.

Tabell 6; Effektmåttens förändring och P-värde.

År	Författare	Total-kolesterol (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
2012	Charlton, KE et al. hög dos beta-glukan	I: -0,48 K: -0,36 P = N.S	I: -0,11 K: -0,09 P = N.S	I: -0,36 K: -0,26 P = N.S
	Charlton, K.E. et al. låg dos beta-glukan	I: -0,44 K: -0,36 P = N.S	I: -0,13 K: -0,09 P = N.S	I: 0-0,35 K: -0,26 P = N.S
1999	Önning, G. et al.	I: -0,17 K: +0,19 P = 0,005	I: -0,06 K: +0,05 P = N.S	I: -0,21 K: +0,04 P = 0,036
2005	Karmally, W. et al.	I: -0,29 K: +0,03 P = 0,0003	I: 0,00 K: +0,01 P = N.S	I: -0,25 K: +0,03 P = 0,0007
2012	Zhang J. et al.	I: -0,41 K: -0,15 P = 0,015	I: -0,04 K: -0,1 P = 0,017	I: -0,39 K: -0,17 P = 0,028

I- intervention. K – kontroll. P – P-värde. Sig = P < 0,05.

2012 Charlton K.E. et al.(23)

87 män och kvinnor från Australien slutförde denna *Intention to treat*-studie med tre armar; två interventionsgrupper med olika dos beta-glukan och en kontrollgrupp. Alla deltagare fick nutritionsrådgivning om en hälsosam kost låg i fett genom att använda sig av AGHE. Interventionsgruppen Hög-dos fick havregryn att göra gröt på, och en havrebar per dag. Gruppen med lägre dos fick frukostflingor gjorda på havre och en bar på vete och ris. Kontrollgruppen fick samma bar som Låg-dosgruppen, men majsflingor istället för havreflingor. Alla tre grupperna sänkte sitt energiintag från fett med ungefär 4 % från baseline, de fick en sänkning i total kolesterol, LDL och HDL, men det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna.

Behandlarna var inte blindade och hur bortfallsanalysen genomfördes är oklart. Studien har bedömts ha studiekvaliteten **Hög**.

1999 Önning G. et al.(24)

1990 togs patent på havredryck i Sverige, och några år senare började detta testas kliniskt i olika sammanhang. I denna *Per protocol*-studie med crossover-design drack 52 svenska män 7,5 dl havredryck per dag som intervention, och lika mängd risdryck som kontroldryck, i fem veckor. Mellan dessa fanns det en lika lång period för wash-out. De båda dryckerna var smaksatta med svartvinbär och det fanns inte någon signifikant skillnad i smak eller arom mellan dryckerna.

Under tiden deltagarna drack havredrycken fick de signifikanta sänkningar av blodfetter jämfört med perioden de drack kontroldrycken. Total kolesterol sänktes med 3 %, LDL och HDL sänktes med 5 % vardera. Deltagarnas kost före och efter studien registrerades inte.

Det framkommer inte om följsamheten var god eller inte, och biverkningar mättes inte systematiskt. Studien hade ett bortfall på 21 % efter randomisering. 57 % av de som valde att inte fullfölja studien avbröt på grund av ”ovilja att fullfölja regimen.” Studien har bedömts ha studiekvaliteten **medelhög-hög**.

2005 Karmally W. et al.(25)

Studien utfördes på två olika universitet i USA. 152 latinamerikaner, med ursprung från Dominikanska republiken och Mexiko, blev randomiserade till en av två grupper i en *Per protocol*-studie; interventionsgruppen fick Cheerios (frukostflinga gjorda på fullkornshavre) och kontrollgruppen fick en majsflinga utan löslig fiber som var framtagen specifikt för forskning, att äta i sex veckor. De fick äta två paket flingor om dagen, ett till frukost och ett som mellanmål. Båda grupperna fick individuella råd enligt NCEP - Step 1 och gick sedan igenom en fem veckor lång inkörningsperiod. Interventionsgruppen minskade sitt totala fettintag från baseline med 1,5 %, och kontrollgruppen minskade med 5 %. Interventionsgruppen fick signifikanta skillnader i sänkningen av blodfetter jämfört med kontrollgruppen. Gruppen som åt beta-glukan sänkte total kolesterol med 5 %, LDL med 7 % medan HDL var oförändrat. Huruvida provare och de personer som utvärderade resultaten var blindade är oklart.

Orsaker till bortfall var delvis beskrivna, men inte analyserade. (85 % av bortfallet benämndes endast som dropouts (avhoppare)). Grupperna blev matchade i ålder, kön och plasmalipider vid baseline men balansen för bortfallet mellan grupperna beskrivs inte. Studien har bedömts ha studiekvaliteten **medelhög-hög**.

2012 Zhang J. et al.(26)

166 kinesiska män och kvinnor blev randomiserade till en av två grupper och alla deltagarna fick basal nutritionsrådgivning enligt Chinese Food Pagoda. Studien pågick i sex veckor, och ett inklusionskriterie var att havre i större mängd inte fick ingå i deltagarnas vardagliga kost. Interventionsgruppen fick snabb-havregrynsgrot och blev instruerade att tillaga den enligt anvisningarna på förpackningen; håll varm vätska över. Kontrollgruppen fick vetenudlar, en vanlig stapelvara i den kinesiska matkulturen, och skulle tillaga dessa som vanligt. Deltagarna blev ombedda att inte ändra aktivitetsnivå, och blev instruerade att endast byta ut en portion av andra stapellivsmedel (ris, nudlar, bröd etc.) mot gröten/nudlarna. Från baseline till studiens slut hade kontrollgruppen minskat sitt fettintag med 0,5 % och interventionsgruppen hade ökat sitt med 0,3 %. Studien var en *per protocol*, och interventionsgruppen fick reduceringar på 6 % på total kolesterol, 8 % på LDL och 2,5 % på HDL vilka alla tre var signifikanta mot kontrollgruppen.

På grund av livsmedlens natur gick det inte att blinda studiedeltagarna. Studien har bedömts ha studiekvaliteten **hög**.

Evidensgradering

Vid evidensgraderingen av de inkluderade studierna delades resultaten upp i effektmått för total kolesterol, LDL och HDL. Graderingarnas resultat visas i tabell 7 *Evidensgradering*. En av fyra studier var en *Intention to treat*. Då alla de ingående studierna var av typen RCT påbörjades graderingen vid en hög evidensstyrka. Vissa frågetecken uppkom vid graderingen av utfallsmått då studierna hade vissa begränsningar och oklarheter i sin studiedesign beträffande storlek på studierna, deras uppföljning och bortfall. Gällande överensstämmelsen bland studierna fanns en viss heterogenitet rörande HDL då en av dessa inte kunde visa på en signifikant skillnad i utfallet mellan interventions- och kontrollgruppen. Även beträffande överförbarheten fanns en viss osäkerhet då alla studierna gav deltagarna interventionsprodukterna till skänks, vilket inte är tillgängligt inom sjukvården. Dessa begränsningar ledde till att den sammanlagda evidensstyrkan för alla inkluderade utfallsmått nedgraderades till måttlig.

Tabell 7: Evidensgradering

	Effektmått		
	Totalkolesterol	LDL-kolesterol	HDL-kolesterol
Antal studier:	4	4	4
Studiedesign - Intern validitet	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar
Överensstämmelse	Inga problem	Inga problem	Viss heterogenitet
Studiepopulation - Extern validitet	Osäkerhet	Osäkerhet	Osäkerhet
Öpprecisa data	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Osäkert underlag	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Evidensstyrka	Måttlig (+++)	Måttlig (+++)	Måttlig (+++)

2,3-3,8g naturligt beta-glukan/dag som tillägg till en hälsosam kost har med evidensstyrka måttlig en reducerande effekt med;

- 3-6 % på total kolesterol.
- 5-8 % på LDL.

Diskussion

Denna systematiska översiktsartikel undersöker om det finns underlag för att rekommendera naturligt förekommande beta-glukanrika produkter, såsom havregryn och havredryck, till personer med hyperkolesterolemi. Resultatet av sökningen gav fyra studier. Fynden från dessa studier presenteras och diskuteras utifrån olika aspekter, vilka kan komma att påverka resultatens tillförlitlighet, överförbarhet samt kliniska relevans. I diskussionen kommer även andra studier, vilka inte uppfyllde kraven för att inkluderas i denna översiktsartikel, att diskuteras då de ger en mer nyanserad och fördjupad bild av ämnet.

Huvudsakliga fynd

En kost innehållande tre gram beta-glukan per dag har förmågan att sänka förhöjda kolesterolvärden.(2) Vad som varit oklart är om det är rimligt för en människa att tillgodogöra sig denna mängd beta-glukan på daglig basis genom att konsumera livsmedel innehållande naturligt förekommande beta-glukan från produkter vilka finns att finna i dagligvaruhandeln. De studier vilka har ingått i denna systematiska översiktsartikel har alla använt sig av livsmedel som är lätta att finna i dagligvaruhandeln och som är fria från berikningar med beta-glukankoncentrat.

De sammanlagda utfallsmåtten från studierna visar på att det finns en påverkan på kolesterolnivåerna med en intervention av naturligt förekommande beta-glukan. Alla studierna visade på en större minskning av både totalkolesterol och LDL i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna. Liknande resultat har även setts i andra studier där havrefiber har studerats för sin kolesterolsänkande effekt(5, 27, 28) Även om *Charlton et.al* inte kunde uppmäta en signifikans i sina resultat indikerar ändå resultaten på att de följer den riktning övriga studier pekat ut. Författarna själva påtalar att icke-signifikansen antagligen beror på att de beräknade storlek på studiepopulationen så att kontrollgruppen inte skulle få någon sänkning av blodfetterna.

Vad gäller värdena på HDL så var det endast en studie som kunde uppvisa signifikans i sitt resultat. Även här får resultatet stöd av tidigare gjorda studier på havrefiber.(5, 27, 28) *Zhang et.al* visar i sin studie att även nivåerna av HDL sänktes till följd av interventionen i jämförelse med placebo. Vad detta kan bero på går endast att spekulera i, men utifrån fakta som har framgått av studierna var Zhangs interventionsgrupp den enda som ökade sitt intag av fett under studietiden medan kontrollgruppen sänkte sitt. Havre ingår inte i den kinesiska grundkosten, och avsaknad av havre i kosten var ett kriterium för att deltagarna skulle få vara med i studien. Den lilla ökningen i fett kan antas komma från havreinterventionen. Alla övriga studier minskade sitt totala fettintag. Att det endast i Zhangs studie har visats en signifikant skillnad i HDL-sänkning mellan grupperna kan ha sin förklaring i skillnaden i fettintag mellan interventionen och kontrollen. De studier som granskades visar att beta-glukan som tillägg till en kolesterolsänkande kost inte sänker HDL mer än samma kost med en placebo. Evidensstyrkan för alla tre utfallsmåtten har skattats som måttlig.

Enligt de undersökta studiernas sammanlagda resultat har naturligt förekommande beta-glukan en påverkan på kolesterolnivåerna, men studiernas resultat och relevans kan inte enbart förklaras av en intervention med beta-glukan, utan måste ses ur ett vidare perspektiv. I följande diskussion presenteras punkter vilka anses, av författarna till denna artikel, vara av betydelse för att få en helhetsbild av vilken roll naturligt förekommande beta-glukan kan spela i behandlingen av vuxna människor med hyperkolesterolemi.

Beta-glukans egenskaper

I dagens läge behöver en produkt endast innehålla beta-glukan från en lämplig källa och täcka ett behov av tre gram per dag för att få en viss hälsostatus. Många menar dock att det finns andra aspekter än bara mängden beta-glukan i en produkt att ta i beaktning för att avgöra dess kolesterolsänkande effekt.(6) Den viskositet som beta-glukan bidrar till i tarmen är beroende av faktorer som molekylmassa och löslighet (bioaktivitet) hos beta-glukan.(29) Charlton et al. har två interventionsgrupper. Gruppen med hög dos beta-glukan, 3,2g från gröt och en bar, fick fibrer med lägre löslighet (1,08g) och hög molekylmassa. Låg dos-gruppen fick istället 1,50g beta-glukan varav 1,32g var lösliga. Deras molekylmassa var däremot lägre. Båda grupperna fick en signifikant likvärdig sänkning på kolesterolnivåerna. Molekylmassan och lösligheten hos en produkt beror på vad för typ av källa beta-glukanet kommer från och även i vissa fall hur produkten har bearbetats.(6) När beta-glukan extraheras ur havre, vilket sker när vissa beta-glukan berikade produkter framställs, kan molekylmassan hos den aktiva substansen komma att minska. Detta kan ske vid exempelvis kokning.

Även lösligheten kan påverkas av bearbetning genom att modifiera strukturen hos beta-glukanet och göra att det löser sig sämre i tarmen. Detta kan vara fallet vid frysning och lagring av en produkt.(29) Det går även att göra skillnad på våta och torra processer när det handlar om framställning havrebaserade produkter. Produkter vilka vid framställning har gått igenom en våt process, exempelvis drycker, kan innehålla beta-glukan som har förlorat i både struktur och molekylmassa.(3) De produkter som har använts som interventioner i denna översiktsartikel har genomgått olika processer för att framställas. Dessa processer kan ha påverkat deras kolesterolsänkande förmåga genom att minska den totala viskositeten som är tänkt att uppstå i tarmen. Charlton et.al. använde sig av havregryn att koka gröt på och Zhang et.al hade snabbhavregrynsgröt som de skulle hälla kokande vätska över. Det finns grötprodukter liknande denna i svensk handel, och ett likadant grötresultat uppnås om havregrynen krossas. Bearbetning genom kokning skulle, rent teoretiskt, kunna påverka beta-glukanets effekt negativt om det gjordes under en längre tid. Grundprodukten till gröten, havregrynen, är däremot tillverkad genom en mindre avancerad process, vilket enligt teorin skulle bidra till att de behåller sin kolesterolsänkande funktion bättre.(3) Något som kan vara aktuellt i de studier där gryn och flingor används som intervention, Karmally et al, Charlton et al och Zhang et al, är att långvarig lagring av produkter kan bidra till att lösligheten i tarmen minskar, vilket i sin tur kan bidra till sämre kolesterolsänkande effekt.(29) Havreflingorna som användes i Charlton et al finns ej i svensk handel. Ett alternativ likvärdigt i ingredienser, makronutrientier och fiber finns. Emellertid har detta inte varit föremål för analys av dess kolesterolsänkande effekt. Charlton använde sig även av en havrebaserad bar som intervention i sin studie.

En likvärdig produkt har inte kunnat hittas på den svenska marknaden. En bar gjord på havre är dock enkel att tillverka själv och påverkan på fibrerna egenskaper bör inte bli nämnvärt stor.

I Önning et. als fall har interventionen genomgått en så kallad långvarig våt process, vilket skulle kunna visa på att beta-glukanet har tappat en del av sin viskositetsförmåga. Studien har dock visat på en sänkning av total kolesterol och LDL i förhållande till en crossover-kontroll, varför det går att misstänka att i alla fall en del av beta-glukanet fortfarande är aktivt efter tillverkningsprocessen. Sänkningen i total kolesterol är ungefär hälften av reduktionen i Karmally et al och Zhang et al. Det är svårt att dra generella slutsatser när det gäller bearbetningen av produkter och vad den i slutändan har för effekt på beta-glukans funktion. Eftersom många faktorer kan påverka den kolesterolsänkande effekten går det inte att överföra resultaten från de studier som har undersökts här på några andra produkter som innehåller beta-glukan.

Studiepopulation

De fyra studier som analyserades i denna systematiska översiktsartikel utgick alla från olika etniciteter när de utformade sina studier. Att studierna är utförda på skilda populationer kan tolkas både positivt och negativt i förhållande till översiktsartikelns syfte och frågeställning. Då samtliga studier visar på en förändring av kolesterolvärdena i en positiv riktning indikerar detta att en intervention med naturligt förekommande beta-glukan vore allmänt giltig som behandlingsmetod för alla typer av etniciteter med hyperkolesterolemi. Det går dock inte att med säkerhet uttala sig om andra etniciteter än de som finns representerade i resultaten från denna vetenskapliga sammanställning. Då interventionen är utförd på olika studiepopulationer är det svårare att uttala sig specifikt om en enskild etnicitet, då det inte finns andra studier som stödjer de slutsatser som här har kommit fram. Karmally et. al är den enda av studierna som för ett resonemang kring sin studiepopulation, varifrån den har rekryterats samt vilken roll de latinamerikanska generna spelar för studiens syfte. I de övriga studierna framgår inte vad det är för olika typer av etniciteter som finns som subgrupper till den totala studiepopulationen. Sverige är ett mångkulturellt samhälle där många olika etniciteter finns representerade, varför det finns skäl att misstänka att så även var fallet i Önning et. als studie. Detta går dock inte att fastslå då det inte beskrivs närmare av författaren. Önning et. al är den enda av de fyra studierna som granskats där de endast testar på ett kön, 52 män. Detta gör inte att könsfördelningen blir snedvriden då totala andelen män i översiktsartikeln är 45 %.

Responders och non-responders– individuell variation

Charlton et.al uppmärksammar i sin studie att deltagarnas kolesterolsänkning kan dela in dem i två grupper. Den ena gruppen består av så kallade *responders*, vilka har en tendens att svara positivt på behandlingen genom att, i någon grad, sänka sina LDL-värden. Den andra gruppen består av så kallade *non-responders*, vilka har en benägenhet att inte svara på behandlingen eller får en höjning på sina LDL-värden. Den enda orsak till detta fenomen som kunde påvisas med signifikans var det totala kolesterolvärdet vid baseline. Ju högre kolesterolvärde en studiedeltagare har vid baseline desto större sannolikhet är det att denne är en så kallad LDL-responder, enligt Charlton et.al. Detta resonemang styrks av en meta-analys av Ripsin et al. (1992) där större sänkningar i LDL hittades hos de personer som hade ett högre baseline-värde.(30) Denna individuella variation som kan finnas mellan människor är något som bör tas i

beaktande vid kostbehandling av hyperkolesterolemi, då den kan ge en förklaring till varför en viss patient svarar positivt på en behandling men inte på en annan.

Följsamhet

Hur god följsamhet en behandling har kan speglas av hur komplicerad patienten anser denna intervention vara att förena med sin nuvarande livsstil. I de studier som har diskuterats i denna översiktsartikel var följsamheten varierande till de olika interventioner som gavs. Önning et.al har inte någon kartläggning över hur följsamheten har sett ut under studiens gång. Att bortfallet var måttligt och att det till en stor del berodde på ovilja att fortsätta att följa kostbehandlingen, kan ge en uppfattning om hur följsamheten i övrigt kan ha sett ut bland deltagarna. Här kan rimligheten i valet av intervention i förhållande till önskad grad av följsamhet diskuteras. Svartvinbär har en säregen smak och kan med rimlig sannolikhet upplevas som tråkig och enformig efter ett tag för en del människor. Vad hade hänt om denna intervention hade rekommenderats som behandling till människor med hyperkolesterolemi? Det är möjligt att följsamheten på lång sikt hade kunnat påverkas till det sämre. Hade följsamheten kunnat bli högre om interventionen och kontrollen hade haft någon annan smak än svart vinbär? Det hade kanske varit lämpligare att använda sig av någon form av neutral smak, vilken hade varit möjlig att i större grad kunna inkludera i olika typer av matlagning och på så sätt variera smaken.

Övriga analyserade studier visade inte upp samma problematik med följsamheten, utan kunde visa upp goda resultat i detta avseende. I dessa studier bestod interventionerna utav flingor och gryn av mer neutral smakmässig karaktär. Att följsamheten i dessa studier var god skulle kunna kopplas till att en neutral smak lättare kan kombineras ihop med andra smaker och på så vis öka variationen. Här är det dock intressant att studera Zhang et al där de använder sig av havre, en produkt som inte tillhör någon av de grundläggande baserna i studiedeltagarnas matkultur. Följsamheten var god under studiens gång, men frågan är om en kinesisk befolkning skulle vara beredd att acceptera havre som ett alternativ till sin ordinarie kost under en längre tid i syfte att behandla hyperkolesterolemi? Intressant att nämna här är att Charlton är den enda av undersökta studier som har designen Intention to treat, vilket innebär att de mäter hur följsamheten har sett ut under studiens gång. En studie med denna design kommer väldigt nära hur det ser ut i verkligheten ute i sjukvården. För att ta reda på hur god följsamheten till en intervention är på populationsnivå måste alla i den undersökta populationen räknas in i slutresultatet. Om det endast är de som har fullföljt behandlingen (per protocol) som räknas in ger detta inte en tillförlitlig reduktionsvidd på utfallsmåtten. En intention to treat tenderar att vattna ur resultaten då även avhoppare räknas in. Detta kan vara fallet i Charlton et al. En intervention som patienten kan anpassa till sin egen livsstil är viktig för att uppnå resultat med en behandling.

Ekonomi

Att behandla hyperkolesterolemi med hjälp av nutritionsåtgärder kan upplevas som en stor förändring för vissa patienter. Att ställa om från en kostregim till en annan kan kosta mycket i engagemang, tid, disciplin och även pengar. Det som sammanfattas i denna artikel är effekten av livsmedel som innehåller beta-glukan naturligt. En anledning till att detta syfte valdes var för att ta reda på om det finns likvärdiga alternativ till de specialframtagna och oftast dyra produkter som finns inom hälsokostmarknaden.

I tabell 8 *Prisjämförelser* presenteras vad det skulle kosta per dag att få i sig den, av EFSA, rekommenderade dosen av tre gram beta-glukan per dag, i syfte att behandla hyperkolesterolemi. Vanliga livsmedel som exempelvis havregryn jämförs med det receptfria kosttillskottet *Betaglucare*. Denna produkt är tänkt att ersätta/komplettera flingor, müsli, gryn, och finns att köpa på apotek och i hälsokostbutiker. Basen är havrekli berikat med beta-glukan upp till ett innehåll av 22 %. Detta är en så kallad *functional foods* och är alltså inte med i översikten, utan endast tänkt som en prisjämförelse. Den rekommenderade mängden beta-glukan går att tillgodogöra sig med hjälp av samtliga alternativ, men mängder och priser varierar. Havregryn är det billigsate sättet att få i sig tre gram beta-glukan per dag. Havrekli innehåller dubbelt så mycket beta-glukan/100g som havregryn, varför bara halva mängden behövs. (50 gram/dag, kostar 2,48 kr/port) Ju mindre processade livsmedlen är ju mer gynnar det hållbar utveckling eftersom mindre resurser används. Det bör dock påpekas att det i Betaglucare fall inte behöver intas en särskilt stor mängd av produkten för att täcka behovet, vilket av många kan ses som fördelaktigt och därför är beredda att betala ett högre pris. Spannmål naturligt innehållande denna fibertyp har inte sämre biologisk aktivitet men ett lägre kilopris när de förekommer i form av kli och gryn. Något som kan vara intressant att ta i beaktande är mängden havredryck som måste intas för att täcka ett dagsbehov. Det kan ses som en stor mängd produkt, men har till skillnad från de andra produkterna fördelen att den är drickbar. Korngryn fanns inte med som intervention i någon av de undersökta studierna, trots att det talas om kornets kolesterolsänkande effekt. 90 gram korngryn, vilket motsvarar tre gram beta-glukan, kostar som jämförelse 1,71 kr i handeln.

Tabell 8; *Prisjämförelser*

Produkter innehållande 3 gram beta-glukan. Pris och portionsstorlek.						
Produkt		g/förp.	kr/förp.	Kilopris	g/port.	kr/port
Betaglucare		700	179,00 kr	233,00 kr	25	6,39 kr
Havregryn		1000	13,90 kr	13,90 kr	100	1,39 kr
Havredryck		1000	15,90 kr	15,90 kr	750	11,93 kr
Cheerios		375	27,40 kr	73,00 kr	112	8,18 kr

Priser är baserade på satta hyllpriser i butik på Apoteket och ICA Supermarket

Tillsammans med annan kolesterolsänkande behandling

När sjukvården ska inleda en kolesterolsänkande behandling är det inte enbart beta-glukan som tillämpas. Tillståndet angrips istället från många olika håll på samma gång. Fysisk aktivitet, viktnedgång vid BMI >25 och måttligt alkoholintag tillämpas sida vid sida med kostförändringar för att få till ett så gynnsamt slutresultat som möjligt för patienten. I studierna från Zhang et.al, Charlton et.al och Karmally et.al ges intervention och placebo i kombination med en behandling där hälsosamma kostvanor i övrigt förespråkas. Deltagarna informeras om hur de bör äta för att må bra och minska risken för att drabbas av olika sjukdomstillstånd relaterade till kost- och levnadsvanor. De informeras om någon form av näringsrekommendationer, vilka kan likställas med de Nordiska Näringsrekommendationerna.⁽⁹⁾ I Önning et.al erhåller inte studiedeltagarna någon form av kostråd utöver intervention och placebo. Detta ledde till att de förutom att sänka sina kolesterolvärden även gick upp i vikt. För hög vikt ses i sig som en ökad riskfaktor för att drabbas av hjärt-och kärlsjukdom.⁽³¹⁾ Dessa händelser i studierna pekar på att det ur ett vårdperspektiv sällan går att förlita sig enbart på en nutritionsbehandling för att motverka hyperkolesterolemi. Exempelvis kan effekten av ett ökat intag av beta-glukan försämrats om det finns andra ogynnsamma kostvanor som motverkar, exempelvis ett högt intag av mättat fett.⁽⁹⁾ Ett helhetsperspektiv på kostbehandling vid hyperkolesterolemi är därför att föredra för att gynna patienten.

Klinisk relevans och slutsats

När diskussionen sammanfattas med fokus på klinisk relevans i arbetet med att behandla människor med hyperkolesterolemi, visar den på att behandlingen är multifaktoriell. Det finns fortfarande för lite forskning på området gällande naturliga källor till beta-glukan, och en del av den forskning som finns är gammal och har använt äldre studiedesigner som idag inte anses lika tillförlitliga. Det har också på 2000-talet fokuserats mer på fiberns fysiologiska egenskaper. Att en produkt innehåller beta-glukan är ingen garanti för att kolesterolnivåerna sänks. Delar av beta-glukanets uppbyggnad och funktioner kan förändras vid tillverkning av gryn, flingor, dryck etc. Detta har påverkan på den kolesterolsänkande effekten, vilket är en del av samtidens nutritionsforskning som behöver belysas mer. Om utfallsmåtten kan följande slutsats dras:

2,3-3,8g naturligt beta-glukan/dag som tillägg till en hälsosam kost har med evidensstyrka måttlig en reducerande effekt med;

- 3-6 % på totalkolesterol.
- 5-8 % på LDL.

Beta-glukan som tillägg till en kolesterolsänkande kost sänker inte HDL mer än samma kost med en placebo. Denna översiktsartikel har undersökt ett brett spektra av produkter och livsmedel som med sitt innehåll av beta-glukan kan sänka kolesterolnivåerna i blodet. Produkterna har olika prisklasser, portionsstorlekar och användningsområde. Artikeln är även multinationell, vilket har stor klinisk relevans i Sverige. Den individuella variationen av den kolesterolsänkande effekten av beta-glukan gör det personanpassade kostrådet extra viktigt som en del i livsstilinterventionen.

Referenser

1. Ng N, Johnson O, Lindahl B, Norberg M. A reversal of decreasing trends in population cholesterol levels in Vasterbotten County, Sweden. *Glob Health Action*. 2012;5.
2. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to oat beta-glucan and lowering blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006 12010 3/2-2014. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/1885.htm>.
3. Åman P. Grönt ljus för beta-glukan – men vad är "minimal processing"? 2009 5/3 2014]; (4):[30-1 pp.]. Available from: http://nordisknutrition.se/wp-content/uploads/2014/01/0904_s30-31_Gront_ljus_for_beta_glukan-men_vad_ar_minimal_processing-%C3%85man_P_Bryngelsson_S.pdf.
4. Lia Å. Effects of oat fibre on nutrient absorption and sterol metabolism - Short term studies in diabetic and ileostomy subjects: University of Gothenburg; 1997.
5. Davidson MH, Dugan LD, Burns JH, Bova J, Story K, Drennan KB. The hypocholesterolemic effects of beta-glucan in oatmeal and oat bran. A dose-controlled study. *Jama*. 1991;265(14):1833-9.
6. Wolever TM, Tosh SM, Gibbs AL, Brand-Miller J, Duncan AM, Hart V, et al. Physicochemical properties of oat beta-glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):723-32.
7. Theuvsen E, Mensink RP. Simultaneous intake of beta-glucan and plant stanol esters affects lipid metabolism in slightly hypercholesterolemic subjects. *J Nutr*. 2007;137(3):583-8.
8. Framingham Heart Study [updated 2014; cited 2014 02-07]. Available from: <http://www.framinghamheartstudy.org/>.
9. Nordic Nutrition Recommendations 2012. <https://www.norden.org/is/thema/nordic-nutrition-recommendation/nordic-nutrition-recommendations-2012>: Nordic Council of Ministers; 2014.
10. Ellegård LH, Andersson SW, Normen AL, Andersson HA. Dietary plant sterols and cholesterol metabolism. *Nutr Rev*. 2007;65(1):39-45.
11. Abrahamsson L AA, Nilsson G. 4:e kapitlet. Fett. *Näringslära för högskolan*: Liber; 2013.
12. Endokrinologföreningen S. Hyperkolesterolemi <http://endokrinologforeningen.se/index.php/hyperkolesterolemi>: Svenska Endokrinologföreningen; 2014 [cited 2014 02-15].
13. WHO. 2014. Available from: <http://www.euro.who.int/en/countries/sweden>.
14. Läkemedelsverket. Blodfettssrubbningar. *Läkemedelsboken*. 19:e ed. <http://www.xn--lkemedelsboken-5hb.se/>: Läkemedelsverket; 2014. p. 353-9.
15. Livsmedelsverket. Hur påverkar fettkvaliteten risken för hjärtinfarkt? 2014 [cited 2014 03-10]. Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/Maten-och-var-halsa/Hur-kan-mattat-fett-oka-risken-for-hjartinfarkt/>.
16. Johansson I, Nilsson LM, Stegmayr B, Boman K, Hallmans G, Winkvist A. Associations among 25-year trends in diet, cholesterol and BMI from 140,000 observations in men and women in Northern Sweden. *Nutr J*. 2012;11:40.
17. Svenska Näringsrekommendationerna. 4e ed: Livsmedelsverket; 2005.
18. SCORE: European Society of Cardiology (ESC); [updated 2014; cited 2014 14/2]. Available from: <http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>.
19. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Haghfelt T, Faergeman O, Faergeman G, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atheroscler Suppl*. 2004;5(3):81-7.

20. Statistiska Centralbyrån [cited 2014 03-27]. Available from: <http://www.scb.se/sv/Hitta-statistik/>.
21. Marckmann P, Sandstrom B, Jespersen J. Low-fat, high-fiber diet favorably affects several independent risk markers of ischemic heart disease: observations on blood lipids, coagulation, and fibrinolysis from a trial of middle-aged Danes. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(4):935-9.
22. Kranskärslssjukdom – vetenskapligt underlag för Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008. <http://www.socialstyrelsen.se/>; Socialstyrelsen; 2008.
23. Charlton KE, Tapsell LC, Batterham MJ, O'Shea J, Thorne R, Beck E, et al. Effect of 6 weeks' consumption of beta-glucan-rich oat products on cholesterol levels in mildly hypercholesterolaemic overweight adults. *Br J Nutr*. 2012;107(7):1037-47.
24. Onning G, Wallmark A, Persson M, Akesson B, Elmstahl S, Oste R. Consumption of oat milk for 5 weeks lowers serum cholesterol and LDL cholesterol in free-living men with moderate hypercholesterolemia. *Ann Nutr Metab*. 1999;43(5):301-9.
25. Karmally W, Montez MG, Palmas W, Martinez W, Branstetter A, Ramakrishnan R, et al. Cholesterol-lowering benefits of oat-containing cereal in Hispanic americans. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(6):967-70.
26. Zhang J, Li L, Song P, Wang C, Man Q, Meng L, et al. Randomized controlled trial of oatmeal consumption versus noodle consumption on blood lipids of urban Chinese adults with hypercholesterolemia. *Nutr J*. 2012;11:54.
27. Whyte JL, McArthur R, Topping D, Nestel P. Oat bran lowers plasma cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic men. *J Am Diet Assoc*. 1992;92(4):446-9.
28. Keenan JM, Wenz JB, Myers S, Ripsin C, Huang ZQ. Randomized, controlled, crossover trial of oat bran in hypercholesterolemic subjects. *J Fam Pract*. 1991;33(6):600-8.
29. Poppitt SD. Soluble fibre oat and barley beta-glucan enriched products: can we predict cholesterol-lowering effects? *Br J Nutr*. 2007;97(6):1049-50.
30. Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR, Jr., Elmer PJ, Welch RR, Van Horn L, et al. Oat products and lipid lowering. A meta-analysis. *Jama*. 1992;267(24):3317-25.
31. Läkemedelsverket. Ischemisk hjärtsjukdom. Läkemedelsboken: Läkemedelsverket; 2014.

Bilaga 1

Tabell: 9 Läkemedel vid blodfettrubbningar, samt dess biverkningar.(13)

Läkemedelstyp	Biverkningar	Terapi
Statiner	Muskelsmärta, leverpåverkan.	Primära behandlingen av hyperkolesterolemi. Har även anti-inflammatoriska egenskaper.
Resiner	Gaser, diarréer och påverka upptaget i tarmen.	Tillägg till statiner vid mycket förhöjda värden. Kan då ge en 50 % reduktion av LDL-kolesterol.
Fibrater	Mag-tarmbesvär, ökad risk för gallsten. Ökad risk för muskelsmärta tillsammans med statiner.	Tillägg till statiner vid mycket förhöjda kolesterolvärden.
Ezetimib		I monoterapi kan man få en reduktion på LDL-kolesterolet mellan 10-15% och som tillägg till statiner upp till 50 %